

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

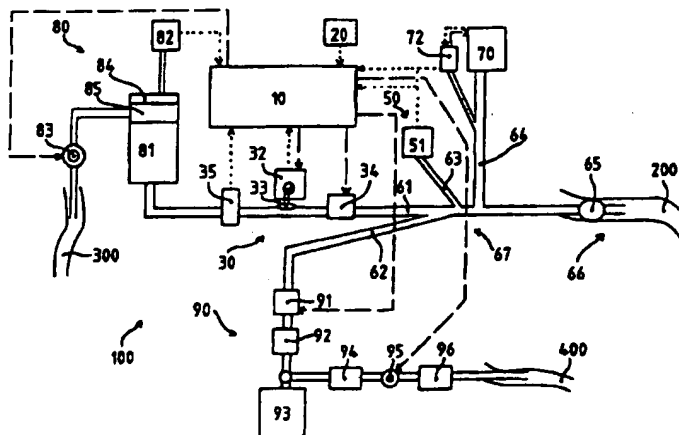
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61M 1/36</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/32972</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Oktober 1996 (24.10.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01657  (22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1996 (19.04.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 14 638.7      20. April 1995 (20.04.95)      DE  (71)(72) Anmelder und Erfinder: BOEKSTEGERS, Peter [DE/DE]; Prälatenstrasse 15D, D-86911 Dießen (DE).  (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: BG, CA, CN, CZ, HU, JP, PL, RO, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE VASCULAR PRESSURE-CONTROLLED SELECTIVE PERFUSION OF FLUIDS THROUGH BLOOD VESSELS

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR GEFÄSSDRUCKGESTEUERTEN SELEKTIVEN PERFUSION VON KÖRPERGEFÄßEN MIT FLUIDEN

**(57) Abstract**

The invention concerns a method and device for the selective perfusion of fluids through blood vessels, controlled by the pressure in the blood vessel. The invention particularly concerns the aspiration of a fluid out of and retroinfusion of the fluid into veins, in particular coronary veins, controlled by the pressure in the vein, and the perfusion of fluids through arteries, in particular coronary arteries, controlled by the pressure in the artery. The retroinfusate is pumped into the blood vessel (200) through tubing (60) which is open at the proximal end and can be inserted into a vein or artery (200) of the patient. For retroinfusion from veins, the tubing (60) is connected to a suction device (90) for blood or retroinfusate from the patient's vein (200). A control unit (10) derives commands from ECG signals to synchronize the pumping and aspiration intervals with the patient's heart cycle. During the pumping phases, the intravenous or intra-arterial pressure is measured, and the control unit (10) maintains the intervals between pumping by means of a flow regulator.



During the pumping phase, the microcontroller unit (10) maintains the pressure inside the blood vessel as constant as possible at a given level during the intervals between pumping by means of a flow regulator (30).

### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einerseits die venendruckgesteuerte Absaugung und Retroinfusion eines Fluids aus bzw. in Körperven, insbesondere Koronarvenen, und andererseits die arteriendruckgesteuerte Perfusion von Körperarterien, insbesondere Koronararterien. Über eine in eine Körpervene oder -arterie (200) eines Patienten einbringbare, am proximalen Ende offene Schlauchleitung (60) wird das Retroinfusat in das Blutgefäß (200) gepumpt. Im Fall der Retroinfusion von Venen ist die Leitung (60) mit einer Absaugeinrichtung (90) für Blut oder Retroinfusat aus der Vene (200) des Patienten verbunden. Eine Steuereinheit (10) synchronisiert über abgeleitete EKG-Signale die Pump- und Saugintervalle mit dem Herzzyklus des Patienten. Während der Pumpphasen wird der intravenöse oder intraarterielle Druck gemessen und die Steuereinheit (10) hält mittels eines Durchflußreglers (30) einen bestimmten Gefäßinnendruck während der Pumpintervalle möglichst konstant.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren und Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten  
selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine  
5 Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von  
Körpergefäßen mit Fluiden. Insbesondere betrifft die vorliegende  
Erfindung einerseits die venendruckgesteuerte Absaugung und  
Retroinfusion eines Fluids aus bzw. in Körpervenen,  
insbesondere Koronarvenen, und andererseits die  
10 arteriendruckgesteuerte Perfusion von Körperarterien,  
insbesondere Koronararterien.

Die nutritive Perfusion von Koronararterien bzw. die  
Retroinfusion von Blut in Koronarvenen spielt insbesondere im  
15 Bereich der Myokardprotektion während eines kurzfristigen  
Koronararterienverschlusses im Rahmen eines kardiologischen  
Eingriffs eine zunehmend wichtiger werdende Rolle. Ein  
typischer derartiger Eingriff ist beispielsweise die  
Ballondilatation einer arteriosklerotisch verengten  
20 Koronararterie. Bei dieser auch als perkutane transluminale  
Koronarangioplastie (PTCA) bekannten Methode wird ein  
Ballonkatheter unter Röntgenkontrolle in den Bereich der  
Stenose der Koronararterie geführt und die arteriosklerotische  
Plaque durch Aufblasen des am Ende des Katheters befindlichen  
25 Ballons komprimiert. Während der Dilatation des Ballons findet  
stromabwärts in der Arterie keine Versorgung des Gewebes mit  
sauerstoffhaltigem Blut statt. Dies stellt meist kein Problem  
dar, solange die Dilatation nur kurzzeitig erfolgt. Bei  
Dilatationen bereits ab 30 Sekunden Dauer lassen sich  
30 allerdings funktionelle Veränderungen im Ischämiegebiet des  
Myokard feststellen, so zum Beispiel elektrokardiographisch als  
S-T-Veränderungen, echokardiographisch als verminderte  
regionale Wandbewegung oder auch subjektiv als Angina pectoris  
Beschwerden des Patienten. Darüber hinaus ist das  
35 Komplikationsrisiko bei einer Angioplastie für bestimmte  
Patientengruppen erhöht, etwa bei älteren Patienten, bei  
Vorliegen einer instabilen Angina pectoris, bei erniedrigter

linksventrikulärer Auswurf fraktion oder bei Dilatation eines Gefäßes, das mehr als 40% des linken Ventrikels versorgt.

Entsprechende Probleme der Ischämieprotektion des Myokard  
5 stellen sich auch bei anderen Eingriffen zur  
Koronarvaskularisierung wie z.B. bei Atherektomie,  
Koronarendoprothesen und Laseranwendungen.

Es ist bekannt, eine kurzzeitigen Ischämieprotektion durch  
10 maschinelle Perfusion einer die betroffenen Myokardregion  
versorgenden Arterie, etwa der zu dilatierenden Arterie selbst,  
entweder mit arteriellem Blut, das an anderer Stelle dem  
Patienten entnommen wurde, oder mit anderen nutritiven Fluiden  
durchzuführen. Hierbei besteht jedoch die Gefahr, daß es zu  
15 einer Überperfusion des Myokardgewebes kommt, was insbesondere  
dann der Fall ist, wenn der Abstrom des perfundierten Fluids  
aus dem betroffenen Gewebe behindert oder vollständig blockiert  
ist. In derartigen Fällen kann es zu hämorrhagischen  
Gewebeinfarkten in der betroffenen Myokardregion kommen.

20 Als eine weitere Möglichkeit zur kurzzeitigen  
Ischämieprotektion wird in Fällen, in denen Komplikationen zu  
erwarten sind, seit einiger Zeit eine Retroinfusion von  
arteriellem Blut in eine Vene des betreffenden Ischämiegebiets  
25 des Myokards durchgeführt. Das arterielle Blut wird dabei über  
die entsprechende Vene in die nutritiven Kapillaren des  
Ischämiegebietes gepumpt und versorgt so das Myokard in dieser  
Region mit Sauerstoff und Substraten.

30 Vorrichtungen zur Retroinfusion von Koronarvenen sind seit  
einigen Jahren bekannt. So ist in der europäischen  
Patentschrift EP-B-0 297 723 ein Retroinfusionsgerät  
beschrieben, mit dem arterielles Blut, beispielsweise aus der  
Arteria femoralis dem Patienten entnommen und über ein  
35 Pumpsystem und einen aufblasbaren Ballonkatheter einer  
Koronarvene des Ischämiegebiets zugeführt wird. Das Pumpen von  
arteriellem Blut in die Koronarvene wird dabei mit der R-Welle

- eines Elektrokardiogramms des Patienten synchronisiert, so daß das Pumpintervall dem Herzzyklus des Patienten angepaßt ist. Dabei ist das Pumpintervall fest vorgegeben und beginnt bei 45% des R-R-Intervalls und endet bei 95% des R-R-Intervalls. Der
- 5 infundierte Blutfluß ist dabei während des Pumpintervalls im wesentlichen konstant. Solange gepumpt wird, ist der Ballon des Ballonkatheters aufgeblasen und blockiert die Vene, so daß sichergestellt ist, daß arterielles Blut während der Diastole effektiv in das Ischämiegebiet transportiert wird. Der
- 10 Pumpvorgang endet mit dem Ende der Diastole und der Ballon wird entleert, so daß der Fluß in der Vene an dieser Stelle nicht mehr blockiert ist. Während der darauffolgenden Systole kann venöses Blut über die Vene abströmen.
- 15 Mit der in der EP 0 297 723 beschriebenen Vorrichtung läßt sich der Basisstoffwechsel des Ischämiegebiets während eines kurzzeitigen kardiologischen Eingriffs zufriedenstellend aufrechterhalten. Ferner konnte beobachtet werden, daß die Myokardinfarktgröße nach einem Koronararterienverschluß
- 20 deutlich reduziert wurde. Allerdings wurde auch festgestellt, daß die lokale Myokardfunktion nicht ausreichend aufrechterhalten wird. Beispielsweise kommt die lokale Myokardfunktion bei fehlender arterieller Kollateralisierung des Ischämiegebiets vollständig zum Erliegen. Als Ursache
- 25 hierfür ist in erster Linie der unvollständige Austausch von arteriellem und venösem Blut in dem retroinfundierten Venensystem im Laufe eines Herzzyklusses zu sehen.
- Zur Verbesserung dieses Blutaustauschs mit dem Ziel, eine
- 30 verbesserte Aufrechterhaltung der Myokardfunktion im Ischämiegebiet zu erreichen, haben Boekstegers et al kürzlich in *Cardiovascular Research* 1990, 24: 456-464 und in *JACC* 1994, 23: 459-469 ein System zur Retroinfusion von Koronarvenen vorgeschlagen, bei dem anstelle des passiven Abströmens von
- 35 venösem Blut während der Systole ein aktives Absaugen durch den Retroinfusionskatheter stattfindet. Dazu bleibt der Ballon des Katheters auch im Absaugintervall aufgeblasen und blockiert die

Vene auch während der Systole. Mit einer derartigen Vorrichtung wurde im Tiermodell eine bessere Aufrechterhaltung der Myokardfunktion während eines Koronararterienverschlusses nachgewiesen.

5

Für einen klinischen Einsatz am Patienten weist das System jedoch noch Nachteile auf.

10 So ist bei dieser Vorrichtung, wie auch bei der Vorrichtung der EP 0 297 723 zwar das Pumpvolumen pro Pumpstoß einstellbar, der Fluß des retroinfundierten Blutes während eines Pumpintervalls kann jedoch nicht beeinflusst werden. Es zeigt sich jedoch, daß dadurch der intravenöse Druck im Laufe eines Pumpintervalls starken Schwankungen unterliegt. Selbst wenn man den  
15 intravenösen Druck registriert, kann man zwar im Laufe mehrerer Pumpintervalle einen gewünschten mittleren Druck einstellen, die starken Druckschwankungen innerhalb eines Pumpintervalls lassen sich jedoch nicht beseitigen.

20 Mit diesen starken Änderungen des Koronarvenendrucks sind jedoch einige Probleme verbunden. So wurde festgestellt, daß mit einem niedrigen Retroinfusionsfluß, d.h. bei niedrigem Venendruck, eine ausreichende Versorgung des Myokards mit Sauerstoff nicht gewährleistet ist, so daß die Myokardfunktion  
25 im Ischämiegebiet nicht aufrechterhalten werden kann. Bei hohem Infusionsfluß, d.h. bei einem zu hohen Koronarvenendruck besteht jedoch die Gefahr, daß eine Überperfusion auftritt, welche die retrograde nutritive Kapillarfüllung nicht verbessert, sondern nur die Kontraktion des Myokard behindert  
30 und zu einem ineffektiven Abstrom des arteriellen Blutes in die systematische Zirkulation führt. Bei Retroinfusion mit einem zu hohen Koronarvenendruck besteht außerdem die Gefahr von irreversiblen Gefäßwandschädigungen.

35 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Perfusion von Körpergefäßen, insbesondere von Koronargefäßen anzugeben, bei dem die



- Perfusion bei einem für die nutritive Kapillarfüllung optimalen Gefäßdruck durchgeführt wird und wobei dieser Solldruck beim Pumpen möglichst konstant gehalten wird. Dabei sollen das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung es ermöglichen, die Einsatzmöglichkeiten der Gefäßperfusion, insbesondere der Arterienperfusion und der Venenretroinfusion, über die bisher durchgeführte kurzfristige Myokardprotektion hinaus zu erweitern.
- 10 Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden, bei dem man eine am proximalen Ende offene Schlauchleitung für die Perfusion einer Geweberegion mit Fluiden in ein zu perfundierendes Körpergefäß eines Patienten einführt, das Gefäß
- 15 gegenüber der Leitung im Bereich von dessen proximalem Ende abdichtet und das Fluid in das Gefäß pumpt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen bestimmten Sollwert des Gefäßinnendrucks vorgibt, den Innendruck des Gefäßes mißt, und den perfundierten Fluidfluß während des Pumpens so regelt, daß
- 20 der Sollwert des Gefäßinnendrucks möglichst genau eingehalten wird.

- Im Gegensatz zu den bekannten Perfusionsverfahren ist erfindungsgemäß der Fluidfluß während des Pumpens von Fluid
- 25 nicht mehr nur durch das Pumpvolumen pro Pumpstoß bestimmt und damit der Volumenflußverlauf während der Pumphase nicht beeinflussbar, sondern er wird dem gemessenen Gefäßdruck entsprechend reguliert. Als Regulationsverfahren können allgemeine, in der Meß- und Regelungstechnik bekannte Verfahren
- 30 zum Einsatz kommen, wobei der aktuelle Blutdruck in dem Gefäß als Regelgröße und der aktuell infundierte Fluidfluß als Stellgröße herangezogen werden. Die Regelfunktion kann dabei die typischen elastischen Eigenschaften eines Blutgefäßes anhand vorgegebener Parameter berücksichtigen und diese
- 35 Parameter gegebenenfalls durch Auswertung der Dynamik des Systems an die im spezifischen Einzelfall vorliegenden Gegebenheiten anpassen. Insbesondere wird das Regelsystem

aufgrund des aktuellen Druckverlaufs den zukünftigen Druckverlauf extrapolieren und den Fluidfluß rechtzeitig anpassen. Das Regelsystem wird so eingestellt, daß die Ansprechzeit weniger als 25 Millisekunden beträgt.

5

Vorteilhaft pumpt man das Fluid periodisch in Intervallen in das Gefäß, wobei man die Pumpintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.

- 10 Man kann jedoch, insbesondere im Fall der Perfusion von Arterien, das Fluid auch kontinuierlich in das Gefäß pumpen.

- Der einzustellende Sollwert des Gefäßdrucks ist ein individueller Wert, der vom jeweiligen Patienten, dem zu  
15 infundierenden Gefäß und dem spezifischen Ort der Perfusion in dem Gefäß abhängig ist.

Den Sollwert des Arterieninnendrucks wählt man vorteilhaft so, daß die nutritive Perfusion aufrechterhalten wird.

20

- Wird nutritives Fluid in eine Vene retroinfundiert, so infundiert man periodisch das Fluid über die Schlauchleitung in die Vene infundiert und saugt Blut über die Schlauchleitung aus der Vene ab. Bevorzugt werden die Pump- und Saugintervalle  
25 mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.

- Überraschend wurde erfindungsgemäß gefunden, daß es möglich ist, den gewünschten Sollwert des Venendrucks in einer  
30 separaten Messung vor Beginn der eigentlichen Retroinfusion für die jeweilige Situation individuell festzulegen.

- Erfindungsgemäß wird der Sollwert des Veneninnendrucks so bestimmt, daß man bei abgedichteter Vene entweder ohne Retroinfusion bei vorhandenem venösem Blutfluß den Venendruck  
35 mißt, oder daß man bei fehlendem Blutfluß einen mit jedem Pumpintervall ansteigenden Fluidfluß infundiert und dabei den Veneninnendruck mißt. Man stellt fest, daß der

Venenspitzendruck nicht proportional zum ansteigenden Fluidfluß zunimmt, sondern sich vielmehr einem Grenzwert (Plateaudruck) nähert. Es ist zu vermuten, daß bei diesem Plateaudruck die maximale retrograde nutritive Kapillarfüllung erreicht ist, und  
5 daß bei höherem Fluidfluß lediglich ein ineffektiver Abstrom in die systematische Zirkulation stattfindet. Erfindungsgemäß wird daher vorgeschlagen, diesen Plateaudruck als Sollwert für den Venendruck bei der Retroinfusion vorzugeben.

- 10 Im Fall der Ischämieprotektion des Myokards oder der Gewebeprotektion allgemein ist das infundierte oder perfundierte Fluid bevorzugt ein Sauerstoffträger. Vorteilhaft verwendet man als Sauerstoffträger Blut, wobei besonders vorteilhaft arterielles Blut des Patienten selbst verwendet  
15 wird, das beispielsweise aus der Arteria femoralis entnommen und über eine Pumpe, einem Blutfilter zur Reinigung und einer Luftfalle zur Befreiung des Blutes von Luftblasen unter einem Druck von bevorzugt ca. 2 Bar über eine Durchflußkontrolle der Vene, die retroinfundiert werden soll, zugeführt wird. Es ist  
20 aber auch möglich, einen Blutersatzstoff, wie z.B. eine Fluorcarbon- oder Perfluorcetylbromid-Lösung als Sauerstoffträger zu verwenden.

- Das dem Patienten venös infundierte oder arteriell perfundierte  
25 Fluid kann aber auch therapeutische oder diagnostische Wirkstoffe, wie z.B. Gerinnungshemmer, Kontrastmittel oder  $\beta$ -Blocker enthalten.

- Handelt es sich bei der zu retroinfundierenden Körpervene  
30 beispielsweise um eine Beinvene, in der sich ein Thrombus befindet, so wird man dem Fluid vorteilhaft Mittel zur Auflösung dieses Thrombus zugeben. Damit lassen sich beispielsweise hohe Konzentrationen eines Medikaments lokal applizieren, ohne daß die übrigen Körperfunktionen davon  
35 nachteilig beeinflußt werden.

Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahren

- wird venöses Blut bzw. Retroinfusat zwischen den Pumpphasen aktiv abgesaugt. Dieses Blut wird über eine Unterdruckpumpe in ein Reservoir geleitet. Bei einer kurzzeitigen Retroinfusion einer Körpervene ist die so abgesaugte Blutmenge relativ gering. Bei einer längerfristigen Retroinfusion, beispielsweise bei einer Ischämieprotektion des Myokard während eines längerfristigen Koronararterienverschlusses, kann es vorteilhaft sein, das in einem Saugintervall abgesaugte Blut zu entschäumen und von Luftblasen zu befreien und es dann dem Patienten über eine Körpervene wieder zuzuführen. Damit wird ein, die Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen Verfahrens begrenzender Blutverlust des Patienten wirkungsvoll vermieden.
- 15 Erfindungsgemäß wird auch eine Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit einem Fluid, die insbesondere zur Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens geeignet ist, bereitgestellt. Die Vorrichtung weist eine in ein Körpergefäß eines Patienten einbringbaren, am proximalen Ende offenen Schlauchleitung auf, die mit einem unter Druck stehenden Fluid beschickbar ist, das in das Körpergefäß gepumpt werden soll, wobei am proximalen Ende ein vergrößerbares Dichtungsmittel vorgesehen ist, das das Gefäß gegenüber der Leitung abdichtet, und ist dadurch gekennzeichnet, daß außerdem Mittel zur Messung des Gefäßinnendrucks und ein Durchflußregler für die Leitung vorgesehen sind, wobei die Steuereinheit via Durchflußregler einen bestimmten Gefäßinnendruck während des Pumpens möglichst konstant hält.
- 30 Wird mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine Vene retroinfundiert, dann ist die Leitung vorteilhaft mit einer Absaugeinrichtung für Blut aus der Vene des Patienten verbunden und eine Steuereinheit ist vorgesehen, die Signale vom Herzschlag des Patienten empfängt und Pump- und Saugintervalle definiert, die mit dem Herzzyklus des Patienten synchronisiert sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zufuhr- und Absaugleitung ein mehrläufiger Katheter. Bei einer zur Retroinfusion geeigneten Ausführungsform ist er ein mindestens  
5 vierläufiger Venenkatheter, wobei eine Zufuhrleitung für das Fluid, eine Absaugleitung für das abgesaugte Blut, eine Meßleitung zur Bestimmung des Veneninnendrucks und eine Steuerleitung für das vergrößerbare Dichtungsmittel vorgesehen sind. Zur Arterienperfusion wird vorteilhaft ein mindestens  
10 dreiläufiger Arterienkatheter verwendet, wobei eine Zufuhrleitung für das Fluid, eine Meßleitung zur Bestimmung des Arterieninnendrucks und eine Steuerleitung für das vergrößerbare Dichtungsmittel vorgesehen sind.

15 Das Dichtungsmittel ist vorteilhaft ein druckgesteuert aufblasbarer Ballon, so daß als Katheter ein Ballonkatheter verwendet werden kann. Der Ballon befindet sich dann bevorzugt an dem in das Blutgefäß eingeführten Ende des Katheters. Die Meßleitung zur Bestimmung des Gefäßinnendrucks kommuniziert an  
20 einem Ende mit dem Inneren des Gefäßes und weist an ihrem anderen Ende einen Drucksensor auf. Es ist aber auch möglich, einen Drucksensor am proximalen Ende der Leitung anzuordnen, der mit einem feinen Kabel, das beispielsweise durch die Steuerleitung für den aufblasbaren Ballon geführt sein kann,  
25 mit der Steuereinheit verbunden ist. In diesem Fall wäre beispielsweise ein dreiläufiger Katheter ausreichend. Zudem können Zufuhrleitung und Absaugleitung am proximalen Ende des Katheters als eine Leitung ausgeführt sein, die dann über ein schaltbares 3-Wege-Ventil mit dem Versorgungsreservoir oder dem  
30 Absaugreservoir verbunden wird.

Je nach Aufgabenstellung kann man auch einen Katheter vorsehen, der zusätzliche Leitungen, beispielsweise ein Glasfaserkabel für Laseranwendungen oder Videoaufzeichnungen enthält.

35

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Durchflußkontrolle so ausgebildet, daß die Zufuhrleitung im

Bereich dieser Durchflußkontrolle einen elastisch nachgiebigen Schlauch aufweist, wobei die Durchflußkontrolle ein von einem Elektromotor betriebenes Klemmorgan umfaßt, das den elastischen Schlauch mehr oder weniger stark zusammenpreßt und so den  
5 retroinfundierten Fluß des Fluids in das Blutgefäß steuert. Bevorzugt ist der Elektromotor ein von der Steuereinheit gesteuerter Schrittmotor, wobei ein auf der Achse des Schrittmotors angebrachter Exzenter das Klemmorgan betätigt, wobei das Klemmorgan bevorzugt als ein im wesentlichen zur  
10 Fluidzufuhrleitung senkrecht orientierter Querbalken ausgebildet ist. Dabei liegt die Zufuhrleitung auf einer starren Unterlage auf.

Bevorzugt ist das distale Ende der Zufuhrleitung mit einem  
15 unter Druck stehenden Reservoir für das Fluid verbunden, das vorteilhaft einen Druckaufnehmer zur Überwachung des Drucks in dem Reservoir besitzt. Aus diesem Reservoir wird die Zufuhrleitung mit dem zu infundierenden Fluid versorgt.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform wird dieses Reservoir über eine Rollerpumpe mit dem aus einer Arterie des Patienten entnommenen Blut gespeist.

Die Absaugvorrichtung für das venöse Blut weist bevorzugt eine  
25 Unterdruckpumpe und ein Reservoir für das abgesaugte Blut auf. Will man das abgesaugte Blut dem Patienten wieder zuführen, so wird man dieses Blut bevorzugt in ein Reservoir leiten, aus dem es dann über eine Rollerpumpe, eine Luftfalle und eine Entschäumenordnung einer Vene des Patienten zugeführt werden  
30 kann.

Die Synchronisation mit dem Herzzyklus des Patienten wird bevorzugt über die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) durchgeführt, wobei besonders vorteilhaft die R-Zacke als  
35 Triggersignal verwendet wird. Der Pumpzyklus beginnt vorteilhaft zwischen 15 und 50% des R-R-Intervalls und endet mit dem Beginn der folgenden R-Zacke. Es ist aber auch denkbar,

die Pumpphase in weiten Grenzen zu variieren, so daß es gegebenenfalls auch über die folgende R-Zacke des EKGs hinaus andauern kann. Üblicherweise wird ein festes Verhältnis von Pumpphasen zu Herzzyklen gewählt, beispielsweise 1:1, 1:2, 1:3 usw. Bevorzugt wird zwischen den einzelnen Pumpphasen immer abgesaugt. Es kann aber auch vorteilhaft sein, Phasen vorzusehen, in denen weder gepumpt noch gesaugt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die Vorrichtung zur Steuerung des Koronarvenendrucks während eines einzelnen Pumpintervalls weist gegenüber den bekannten Retroinfusionsvorrichtungen zahlreiche Vorteile auf:

Bei der arteriellen Perfusion, beispielsweise bei der antegraden Katheterperfusion einer Koronararterie, kann sowohl bei geblocktem als auch ungeblocktem Ballon an der Katheterspitze der gewünschte Perfusionsdruck aufrecht erhalten werden. Der Druck läßt sich in gewissen Toleranzgrenzen in einem engen Bereich um den optimalen Perfusionsdruck regeln und weitgehend konstant halten. Insbesondere ist es aber möglich, eine Überperfusion und die damit verbundenen hämorrhagischen Gewebeanfälle auch dann zu vermeiden, wenn der Abstrom des Perfusats im Gewebe gestört ist. Weitere Perfusion von Fluid findet nach einer unzulässigen Erhöhung des arteriellen Drucks nämlich nur dann wieder statt, wenn der Druck wieder unter den vorgegebenen Sollwert gesunken ist.

Bei der Retroinfusion wird durch die Verhinderung einer wesentlichen Erhöhung des Koronarvenendrucks über einen zuvor eingestellten Grenzwert im Laufe eines Pumpintervalls verhindert, daß es zu potentiell gefährlichen Spitzendruckerhöhungen kommt, die Gefäßwandschädigungen und im Extremfall Gefäßrupturen verursachen könnten.

Der mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung konstant einstellbare diastolische, venös-arterielle Druckgradient erlaubt eine äußerst wirksame Retroinfusion, da einerseits der optimale

Druckgradient für eine nutritive Durchblutung vorhanden ist und andererseits eine Überperfusion vermieden wird.

Da der individuell unterschiedliche Koronarvenendruck, ab dem es zu einem vermehrten Abfluß von retroinfundiertem arteriellem Blut in die systematische Zirkulation kommt, mittels des Plateaudrucks bei Koronarvenenokklusion noch vor der Unterbrechung der antegraden Perfusion bestimmbar ist, ermöglicht die Erfindung die Einstellung des optimalen Koronarvenendruckbereichs für jeden Patienten.

Vor allem aber werden sowohl der Basisstoffwechsel als auch die regionale Myokardfunktion im Ischämiebereich gegenüber dem bekannten Verfahren deutlich verbessert. Dabei ist die Effektivität der Myokardprotektion insbesondere bei Patienten mit gering ausgeprägter arterieller Kollateralisierung deutlich erhöht. Eine Schädigung der retroinfundierten Venen kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren praktisch ausgeschlossen werden. Erste klinische Tests lassen vermuten, daß bei Angioplastien das Komplikationsrisiko verringert werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung zur zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen ist aber nicht nur auf Anwendungen bei der kurzzeitigen Ischämieprotektion begrenzt. Darüber hinaus sind länger andauernde Anwendungen der Methode, beispielsweise bei Komplikationen mit anhaltendem Verschuß der Koronararterie als Überbrückung bis zur operativen, notfallmäßigen Bypass-Versorgung möglich. Diese längerfristige Ischämieprotektion wird erst durch die hohe Effektivität der Gewebeversorgung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht. Insbesondere, wenn das abgesaugte venöse Blut, gereinigt und entschäumt, in eine Körpervene des Patienten reinfundiert wird, ist auch eine längerfristige Anwendung des erfindungsgemäßen Retroinfusionsverfahrens bei Aufrechterhaltung des Funktionsstoffwechsels möglich.



- Ein weiterer Anwendungsbereich liegt in der Identifizierung von chronischer, aber reversibler regionaler linksventrikulärer Dysfunktion, die auch als sogenanntes "hybernating myocardium" bezeichnet wird. Dabei kann das erfindungsgemäße Verfahren in
- 5 Ergänzung zu nuklearmedizinischen Methoden und NMR-Methoden eine Bestimmung des myokardialen Stoffwechsels ermöglichen, die eine Differenzierung des nekrotischen oder vernarbten Myokardgewebes von noch potentiell stoffwechselaktiven Myokardzellen ermöglicht. Dabei kann, beispielsweise zur
- 10 Abklärung des möglichen Erfolgs einer Bypass-Operation, über retrograde Perfusion festgestellt werden, ob und in welchem Umfang die Myokardfunktion durch Verbesserung der nutritiven Perfusion wieder hergestellt werden kann.
- 15 Als ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet der Erfindung zeichnet sich bereits heute die Perfusion oder Reinfusion von in vitro gentherapeutisch behandelter Zellen in den Körper von Patienten ab.
- 20 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung wird im folgenden anhand der beigefügten Zeichnung näher erläutert. Das Ausführungsbeispiel behandelt den Fall der Retroinfusion von Körpervenen, ist aber im wesentlichen auch auf die Perfusion von Arterien übertragbar. Der wesentliche Unterschied besteht
- 25 bei der Perfusion von Arterien darin, daß Blut nicht abgesaugt wird und demnach auch eine dreiläufiger Katheter eingesetzt werden kann.

In der Zeichnung zeigt:

30

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur venendruckgesteuerten selektiven Absaugung und Retroinfusion von Körpervenen;

35

Fig. 2 eine bevorzugte Ausführungsform des venenseitigen Endes der Retroinfusionsleitung der erfindungsgemäßen

Vorrichtung, wobei die Leitung im vorliegenden Fall als vierläufiger Ballonkatheter ausgebildet ist;

- Fig. 3      einen Querschnitt entlang der Linie III-III des  
5            Katheters der Fig. 2;
- Fig. 4      eine Detaildarstellung einer bevorzugten  
            Ausführungsform des Durchflußreglers der Vorrichtung  
            der Fig. 1;
- 10          Fig. 5      die schematische Darstellung einer Anwendung der  
            vorliegenden Erfindung bei der Myokardprotektion bei  
            Angioplastie;
- 15          Fig. 6      Schaubilder des zeitlichen Verlaufs bestimmter  
            Systemparameter bei der Durchführung des  
            erfindungsgemäßen Verfahrens.

In Figur 1 ist eine bevorzugte Ausführungsform der  
20      erfindungsgemäßen Vorrichtung 100 zur venendruckgesteuerten,  
            selektiven Absaugung und Retroinfusion von Körperven  
            dargestellt. Die Vorrichtung weist eine, im vorliegenden Fall  
            vierläufige Schlauchleitung 60 auf, die als  
            Retroinfusionskatheter in die zu infundierende Körpervene 200  
25      (beispielsweise die AIV-Vene) eingeführt wird. Am proximalen  
            (venenseitigen) Schlauchende ist ein Dichtungsmittel 65  
            vorgesehen, bei dem es sich vorteilhaft um einen aufblasbaren  
            Ballon handelt, der die Vene 200 gegenüber der Leitung 60  
            abdichtet, aber gleichzeitig den Durchtritt von Fluid aus der  
30      Schlauchleitung in die Vene oder umgekehrt ermöglicht. Zu  
            diesem Zweck ist insbesondere eine Zufuhrleitung 61 vorgesehen,  
            durch die Fluid in die Vene 200 gepumpt werden kann. Dazu ist  
            die Zufuhrleitung an ihrem distalen (dem venenseitigen Ende  
            gegenüberliegenden) Ende mit einer Fluidversorgung 80  
35      verbunden. Die Fluidversorgung 80 umfaßt ein unter Druck  
            stehendes Fluidreservoir 81, wobei der Druck im Reservoir  
            mittels eines Druckaufnehmers 82 überwacht wird. Wenn es sich

bei dem zu retroinfundierenden Fluid um körpereigenes Blut des Patienten handelt, kann das Reservoir 81 über eine Pumpe 83 mit einer Körperarterie 300 (z. B. mit der Arteria femoralis) des Patienten verbunden sein. In diesem Fall wird Blut aus der Arterie 300 abgesaugt und gegebenenfalls über eine Luftfalle und/oder Entschäumer 84 und ein Blutfilter 85 in das Reservoir 81 geleitet. An der Zufuhrleitung 61 sind Mittel 30 zur Regelung des Fluidflusses vorgesehen. Zu diesem Durchflußregler 30 gehört insbesondere ein Verschlußventil 34, mit dessen Hilfe die Verbindung zwischen Reservoir 81 und Vene 200 vollständig unterbrochen werden kann. In einer besonders einfachen Ausführungsform des Durchflußreglers ist die Zufuhrleitung 61 im Bereich des Reglers als elastisch nachgiebiger Schlauch ausgebildet, wobei der Durchflußregler 30 ein auf diesen Schlauch wirkendes Klemmorgan 31 umfaßt, das über einen Elektromotor, bevorzugt einen Schrittmotor 32, betätigt wird. Durch mehr oder weniger starkes Abquetschen der Schlauchleitung wird der retroinfundierte Fluidfluß reguliert. Als Maß für den zu infundierenden Fluidfluß dient der intravenöse Druck in der Körpervene 200. Hierzu weist der Retroinfusionskatheter 60 eine Meßleitung 63 auf, die eine kommunizierende Verbindung zwischen einem am distalen Ende der Meßleitung 63 angeordneten Drucksensor 51 und dem Veneninneren herstellt. Der Drucksensor kann aber auch als proximaler Drucksensor 52 am venenseitigen Ende 66 der Schlauchleitung 60 vorgesehen sein. In diesem Fall kann auch ein dreiläufiger Katheter verwendet werden, wobei die elektrische Verbindung des Drucksensors 52 mit den Mitteln zur Messung des Venendrucks 50 durch eines der übrigen Lumen des Katheters geführt werden kann.

Die so gemessenen intravenösen Druckwerte werden von einer Steuereinheit 10 geregelt, die über den Schrittmotor 32 des Durchflußreglers 30 das Klemmorgan entsprechend einstellt. An der Zufuhrleitung 61 kann außerdem ein Ultraschallmeßkopf 35 vorgesehen sein, der einerseits zur Detektion von Luftblasen in dem zu retroinfundierenden Fluid und andererseits zur Bestimmung des Fluidflusses selbst dient. Hierzu weist der

Ultraschallmeßkopf 35 einen Ultraschallsender und einen  
Ultraschallempfänger auf, wobei das reflektierte  
Ultraschallsignal zur Detektion von Luftblasen und das Doppler-  
verschobene Ultraschallsignal zur Bestimmung des Fluidflusses  
5 herangezogen wird.

Ein weiteres Lumen des Katheters ist eine Absaugleitung 62, die  
zum Absaugen von Blut oder Retroinfusat aus der Vene 200 des  
Patienten dient. Die Absaugeinrichtung 90 umfaßt ein  
10 Verschlußventil 91, eine Unterdruckpumpe 92 und einen Behälter  
93 zum Auffangen des abgesaugten Fluids. Gegebenenfalls kann  
vorgesehen sein, das abgesaugte Fluid nicht aufzufangen und zu  
verwerfen, sondern es gereinigt dem Patienten wieder  
zuzuführen. Dies ist besonders bei längerfristigen Anwendungen  
15 der erfindungsgemäßen Vorrichtung sinnvoll. Hierzu ist ein  
Zwischenreservoir 94 vorgesehen, wobei das dort aufgefangene  
Blut über eine Rollerpumpe 95, und eine Luftfalle 96 und  
gegebenenfalls ein Blutfilter dem Patienten in eine andere Vene  
400 wieder zugeführt wird.

20 Für eine effektive Retroinfusion ist es wichtig, daß die zu  
infundierende Vene 200 stromaufwärts, in Infusionsrichtung  
gesehen, dicht verschlossen ist, so daß das Retroinfusat  
ausschließlich in den zu versorgenden Gewebebereich fließt.  
25 Hierzu ist am proximalen Ende 66 des Katheters 60 als  
Dichtungsmittel 65 ein pneumatisch aufblasbarer Ballon,  
vorgesehen. Ein viertes Lumen des Katheters bildet daher die  
Steuerleitung 64, die sich nicht in die Vene 200 öffnet,  
sondern den Ballon 65 mit einer druckgesteuerten Ballonpumpe 70  
30 verbindet. Zur Drucksteuerung ist ein Drucksensor 71 für den  
Ballondruck an der Leitung 64 vorgesehen. Wenn der Katheter in  
die zu retroinfundierende Vene eingeführt ist, kann der Ballon  
65 durch Einpumpen von Luft, gegebenenfalls aber auch durch  
Einpumpen einer Flüssigkeit, aufgeblasen werden. Er verschließt  
35 dann die Vene am proximalen Ende der Schlauchleitung 60 dicht,  
wobei aber die kommunizierende Verbindung zwischen  
Zufuhrleitung 61, Absaugleitung 62 und Druckmeßleitung 63 mit

dem Inneren der Vene 200 gewährleistet bleibt.

- In Figur 2 ist das in die Vene eingeführte, proximale Ende des Retroinfusionskatheters 60 der in Figur 1 dargestellten
- 5 Retroinfusionsvorrichtung 100 vergrößert dargestellt. Die einzelnen Leitungen 61, 62, 63, 64 des vierläufigen Katheters 60 sind in dem in den Patienten einführbaren Abschnitt des Katheters zusammen verschweißt und trennen sich erst außerhalb
- 10 des Patienten in Einzelleitungen. Dabei muß beispielsweise die Zufuhrleitung 61 keine durchgehende Leitung sein, sondern kann, außerhalb des Patienten, über ein nicht dargestelltes Kupplungsstück mit einer weiteren Leitung zum Versorgungsreservoir 61 verbunden sein.
- 15 Figur 3 zeigt einen Querschnitt entlang der Linie III-III des proximalen Endes des Katheters der Figur 2. Der Ballon ist dabei in der aufgeblasenen Stellung dargestellt und verschließt den Bereich zwischen Leitung 60 und Vene 200 dicht.
- 20 Figur 4 zeigt eine vergrößerte Darstellung einer bevorzugten Ausführungsform des Durchflußreglers der Vorrichtung der Figur 1. Die Zufuhrleitung 61 besteht in diesem Bereich aus einem elastischen Schlauch und wird von einem als Querbalken ausgebildeten Klemmorgan 31 zusammengepreßt. Der
- 25 Querbalken wird von einem Schrittmotor 32 betätigt, auf dessen Welle eine exzentrische Steuerscheibe vorgesehen ist, die auf den Querbalken 31 einwirkt. Die Taktfrequenz des Schrittmotors ist dabei so gewählt, daß in weniger als 25 ms ein neuer Fluidfluß in der Zufuhrleitung 61 eingestellt werden kann. Die
- 30 entsprechende Steuerung erfolgt über die Steuereinheit 10, die aus dem jeweils gemessenen Druck und insbesondere dem momentanen Druckverlauf die erforderliche Stellung des Klemmorgans berechnet und entsprechende Instruktionen an den Schrittmotor schickt. Die Leitung 61 ruht dabei auf einem
- 35 Gegenlager 36, das eine Bewegung der Leitung beim Zusammenquetschen verhindert.

In Figur 5 ist schematisch eine typische Anwendung der vorliegenden Erfindung dargestellt. Es handelt sich dabei um den Einsatz bei der Myokardprotektion während einer Angioplastie. Dabei wird eine durch arteriosklerotische Plaque verengte Koronararterie 500 mittels eines Ballonkatheters 510 erweitert. Solange der Ballon 515 des Ballonkatheters aufgeblasen ist, wird der von dieser Arterie normalerweise versorgte Bereich des Myokard 530 nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Zu diesem Zweck wird in eine diesen Myokardbereich drainierende Vene 200 ein Retroinfusionskatheter 60 der erfindungsgemäßen Vorrichtung unter Röntgenkontrolle eingeschoben. Aus einer anderen Arterie des Patienten entnommenes sauerstoff- und nährstoffhaltiges Blut wird durch die Leitung 60 in das Ischämiegebiet retroinfundiert, so daß eine funktionelle Beeinträchtigung dieses Gebietes verhindert wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bei der Myokardprotektion wird die zu retroinfundierende Vene des Patienten in Abhängigkeit von dem in Betracht kommenden Myokardbereich ausgewählt und der Retroinfusionskatheter 60 der erfindungsgemäßen Vorrichtung 100 vorzugsweise unter Röntgenkontrolle in die Nähe des zu schützenden Myokardbereichs vorgeschoben. Je nachdem ob venöser Blutfluß vorhanden ist oder nicht, wird der intravenöse Druck bestimmt oder eine mit jedem Pumpintervall höher werdende Fluidmenge infundiert und der sich dabei einstellende Plateaudruck gemessen. Daraus läßt sich der gewünschte Sollwert des intravenösen Drucks während der Retroinfusionsintervalle bestimmen. Vorzugsweise entspricht der der Sollwert dem gewünschten Plateaudruck, er kann aber auch etwas höher oder niedriger gewählt werden.

Die Retroinfusion mit Blut oder einem anderen Fluid wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert. Dazu wird beispielsweise ein Elektrokardiogramm mit einem EKG-Gerät 20 (siehe Figur 1) abgeleitet. In Figur 6 ist der zeitliche Verlauf einiger

- wichtiger Systemparameter während der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dargestellt. Die Steuereinheit 10 wertet die R-Zacke 612 der EKG-Ableitung 610 aus. Mit dieser R-Zacke des Herzzyklusses werden die Retroinfusions- bzw.
- 5 Absaugphasen synchronisiert. Die Linie 614 zeigt die Triggerphase für das Retroinfundieren von Fluid. Diese Phase beginnt bevorzugt nach 15 bis 50 % eines R-R-Intervalls. Die Linie 620 zeigt die momentane Stellung des Durchflußreglers, wobei Änderungen nach oben eine Erhöhung und Änderungen nach
- 10 unten eine Erniedrigung des Durchflusses bedeuten. Die Kurve 630 zeigt den aktuellen Druck in der zu retroinfundierenden Vene, wobei die horizontale Linie 632 den vorgewählten Soll-druck darstellt. Die Einheit des Drucks ist hier mmHg.
- 15 Die Linie 640 zeigt das retroinfundierte Fluidvolumen in ml/min. Wie in der Zeichnung dargestellt, ist es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich, den gewünschten intravenösen Soll-druck gut einzuhalten.
- 20 Zwischen den Triggerphasen wird Blut bzw. Retroinfusat aus der Vene 200 abgesaugt.
- Typischerweise werden pro Pumpintervall ca. 0,5 bis 1,5 ml Fluid infundiert. Damit liegt die durchschnittliche Pumpmenge
- 25 zwischen 30 und 150 ml/min. Diese Werte werden aber von dem verwendeten Kathetervolumen, der Katheterlänge und dem Vordruck im zufuhrseitigen Hochdrucksystem mitbeeinflußt.
- Typische Retroinfusionsdrucke (Sollwerte) liegen je nach
- 30 Patient und retroinfundierter Vene zwischen 30 und 110 mmHg.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Verfahren zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden, bei dem man  
eine am proximalen Ende offene Schlauchleitung (60) für die Perfusion einer Geweberegion mit Fluiden in ein zu perfundierendes Körpergefäß (200) eines Patienten einführt,  
10 das Gefäß (200) gegenüber der Leitung (60) im Bereich von dessen proximalem Ende abdichtet und  
das Fluid in das Gefäß pumpt,  
dadurch gekennzeichnet, daß man  
15 einen bestimmten Sollwert des Gefäßinnendrucks vorgibt, den Innendruck des Gefäßes mißt, und  
den perfundierten Fluidfluß während des Pumpens so regelt, daß der Sollwert des Gefäßinnendrucks möglichst genau  
20 eingehalten wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Fluid periodisch in Intervallen in das Gefäß (200) pumpt, wobei man die Pumpintervalle mit dem Herzschlag des  
25 Patienten synchronisiert.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Fluid kontinuierlich in das Gefäß (200) pumpt.
- 30 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß (200) eine Arterie ist, die die zu schützende Geweberegion mit Blut versorgt.
- 35 5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den Sollwert des Arterieninnendrucks so wählt, daß die nutritive Perfusion aufrechterhalten wird.



6. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß (200) eine Vene ist, wobei man periodisch das Fluid über die Schlauchleitung (60) in die Vene infundiert und man  
5 Blut über die Schlauchleitung (60) aus der Vene absaugt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Pump- und Saugintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.  
10

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Sollwert des Veneninnendrucks bestimmt, indem man bei abgedichteter Vene und fehlendem venösem Blutfluß einen mit jedem Pumpintervall ansteigenden Fluidfluß infundiert und den  
15 Veneninnendruck mißt, wobei als Sollwert der sich dabei in der Vene ausbildende Plateaudruck gewählt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Sollwert des Veneninnendrucks bestimmt, indem man bei  
20 abgedichteter Vene und vorhandenem venösen Blutfluß den Veneninnendruck mißt, wobei als Sollwert der sich dabei in der Vene ausbildende Plateaudruck der Venendruckspitzen gewählt wird.

25 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das zu infundierende Fluid ein Sauerstoffträger ist.

30 11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Sauerstoffträger Blut oder ein Blutersatz ist.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Patienten arterielles Blut entnimmt, dieses Blut gegebenenfalls reinigt, von Luftblasen befreit und in das Gefäß  
35 (200) perfundiert oder retroinfundiert.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluid therapeutische oder diagnostische Wirkstoffe enthält.

5

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man das in den Saugintervallen abgesaugte Blut gegebenenfalls entschäumt, von Luftblasen befreit und dem Patienten über eine andere Körpervene (400) wieder zuführt.

10

15. Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit einem Fluid, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 14, mit:

15       einer in ein Körpergefäß (200) eines Patienten  
einbringbaren, am proximalen Ende offenen Schlauchleitung (60),  
die mit einem unter Druck stehenden Fluid beschickbar ist, das  
in das Körpergefäß (200) gepumpt werden soll,  
wobei am proximalen Ende ein vergrößerbares  
20       Dichtungsmittel (65) vorgesehen ist, das das Gefäß (200)  
gegenüber der Leitung (60) abdichtet,

dadurch gekennzeichnet, daß

25       außerdem Mittel (50) zur Messung des Gefäßinnendrucks und  
ein Durchflußregler (30) für die Leitung (60) vorgesehen sind,  
wobei die Steuereinheit (10) via Durchflußregler (30) einen  
bestimmten Gefäßinnendruck während des Pumpens möglichst  
konstant hält.

30

16. Vorrichtung gemäß Anspruch 15, wobei das Gefäß (200) eine  
Vene ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Leitung (60) mit  
einer Absaugeinrichtung (90) für Blut aus der Vene (200) des  
Patienten verbunden ist und eine Steuereinheit (10) vorgesehen  
35       ist, die Signale vom Herzschlag des Patienten empfängt und  
welche Pump- und Saugintervalle definiert, die mit dem  
Herzzyklus des Patienten synchronisiert sind.

17. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Leitung (60) ein mehrläufiger Katheter ist.

5

18. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Katheter ein mindestens vierläufiger Venenkatheter zur Retroinfusion ist, wobei eine Zufuhrleitung (61) für das Fluid, eine Absaugleitung (62) für das abgesaugte Blut, eine  
10 Meßleitung (63) zur Bestimmung des Veneninnendrucks und eine Steuerleitung (64) für das vergrößerbare Dichtungsmittel (65) vorgesehen sind.

19. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß  
15 der Katheter ein mindestens dreiläufiger Arterienkatheter zur Perfusion ist, wobei eine Zufuhrleitung (61) für das Fluid, eine Meßleitung (63) zur Bestimmung des Arterieninnendrucks und eine Steuerleitung (64) für das vergrößerbare Dichtungsmittel (65) vorgesehen sind.

20

20. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Dichtungsmittel (65) ein druckgesteuert aufblasbarer Ballon ist.

25 21. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßleitung (63) an einem Ende mit dem Gefäßinneren kommuniziert und an ihrem anderen Ende einen Drucksensor (51) aufweist.

30

22. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (50) zur Messung des Venendrucks einen am proximalen Ende der Leitung (60) angeordneten Drucksensor (52) umfassen, der mit der Steuereinheit (10)  
35 verbunden ist.

23. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zufuhrleitung (60,61) im Bereich der Durchflußkontrolle (30) von einem elastisch nachgiebigen  
5 Schlauch gebildet wird, wobei die Durchflußkontrolle (30) ein von einem Elektromotor betriebenes Klemmorgan (31) umfaßt, das den elastischen Schlauch mehr oder weniger stark zusammenpreßt und so den Fluß des Fluids in das Gefäß steuert.
- 10 24. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das distale Ende der Zufuhrleitung (60,61) mit einem unter Druck stehenden Reservoir (81) für das Fluid verbunden ist, wobei ein Druckaufnehmer (82) zur Überwachung des Drucks in dem Reservoir (81) vorgesehen ist.
- 15 25. Vorrichtung gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir (81) über eine Rollerpumpe (83) mit dem aus einer Arterie (300) des Patienten entnommenen Blut gespeist wird.
- 20 26. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Absaugvorrichtung (90) eine Unterdruckpumpe (92) und ein Reservoir (93) für das abgesaugte Blut umfaßt.
- 25 27. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Absaugvorrichtung (90), ein Reservoir (94), eine Rollerpumpe (95) und eine Luftfalle (96) miteinander verbunden sind, um einer Vene (400) des Patienten das abgesaugte Blut gereinigt zuzuführen.

30

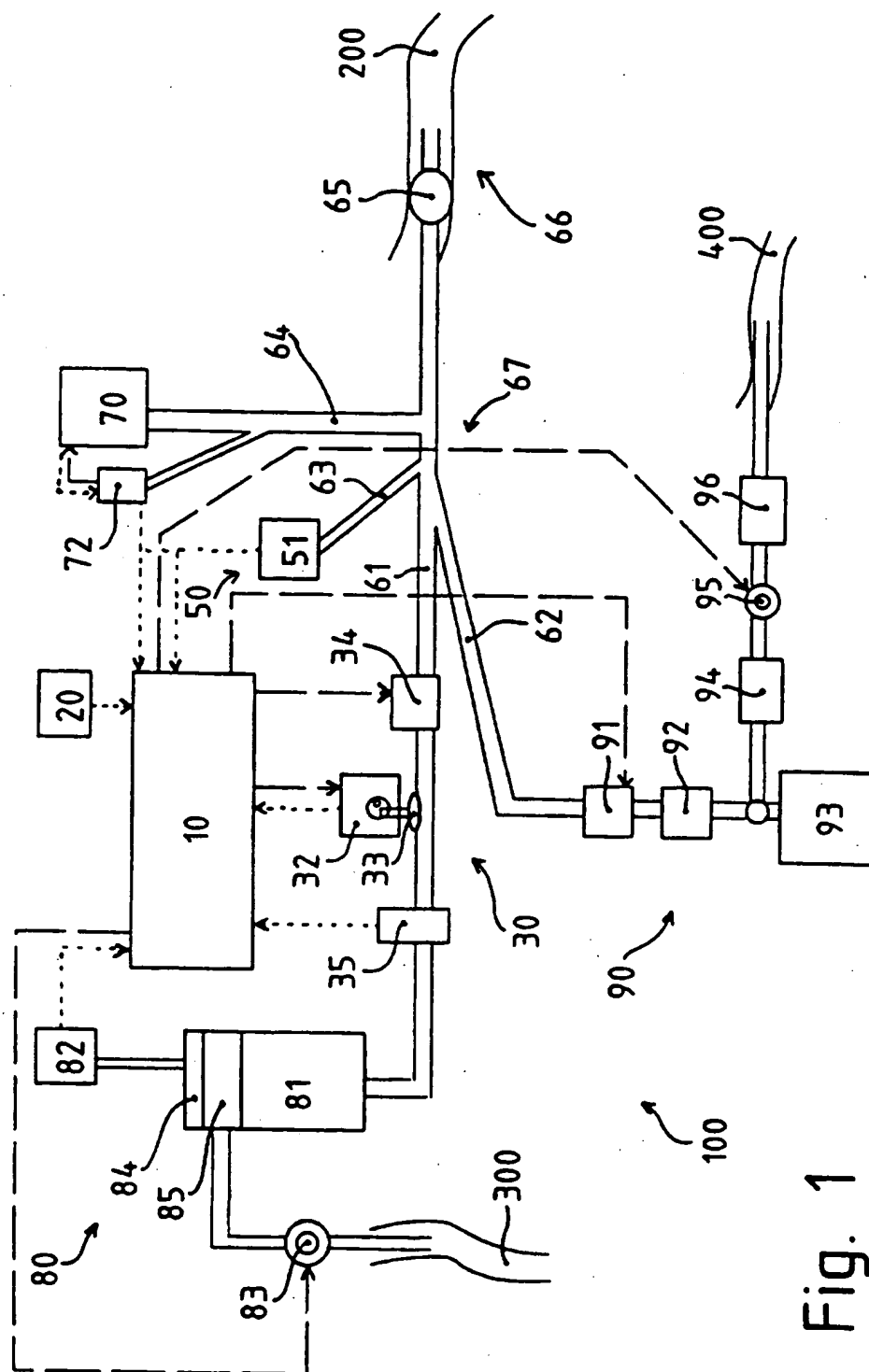


Fig. 1

2 / 3

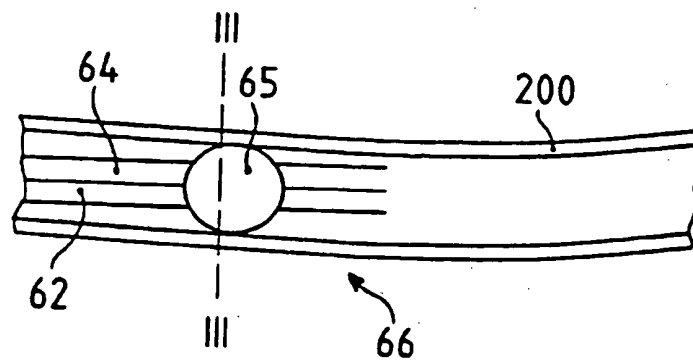


Fig. 2

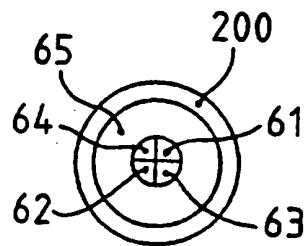


Fig. 3

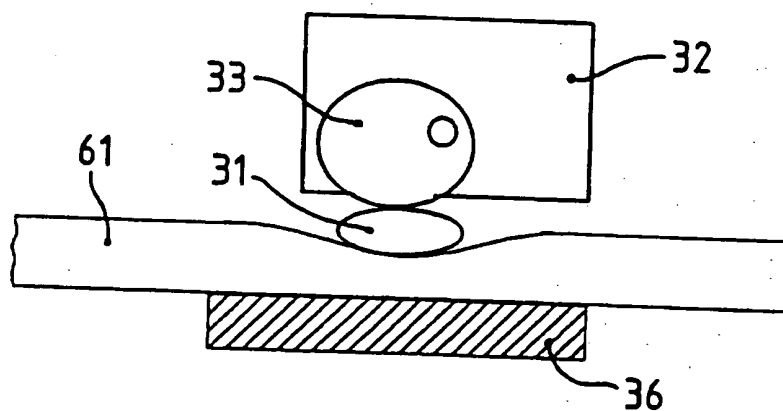


Fig. 4

3 / 3

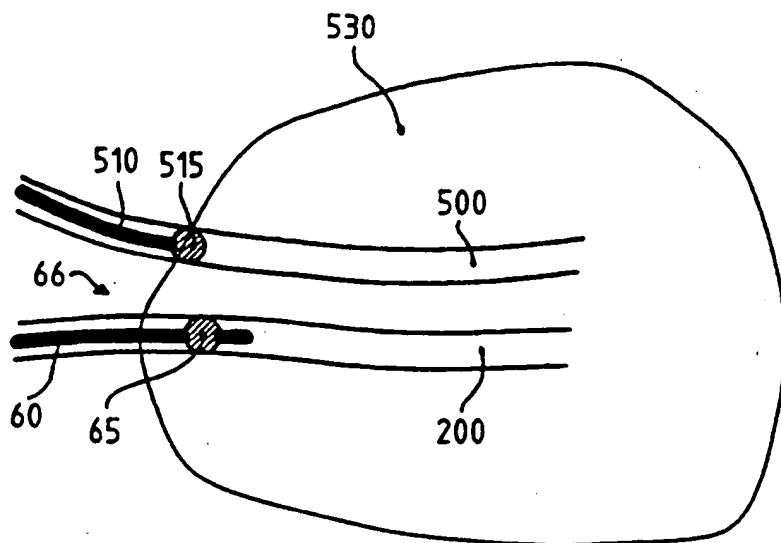


Fig. 5

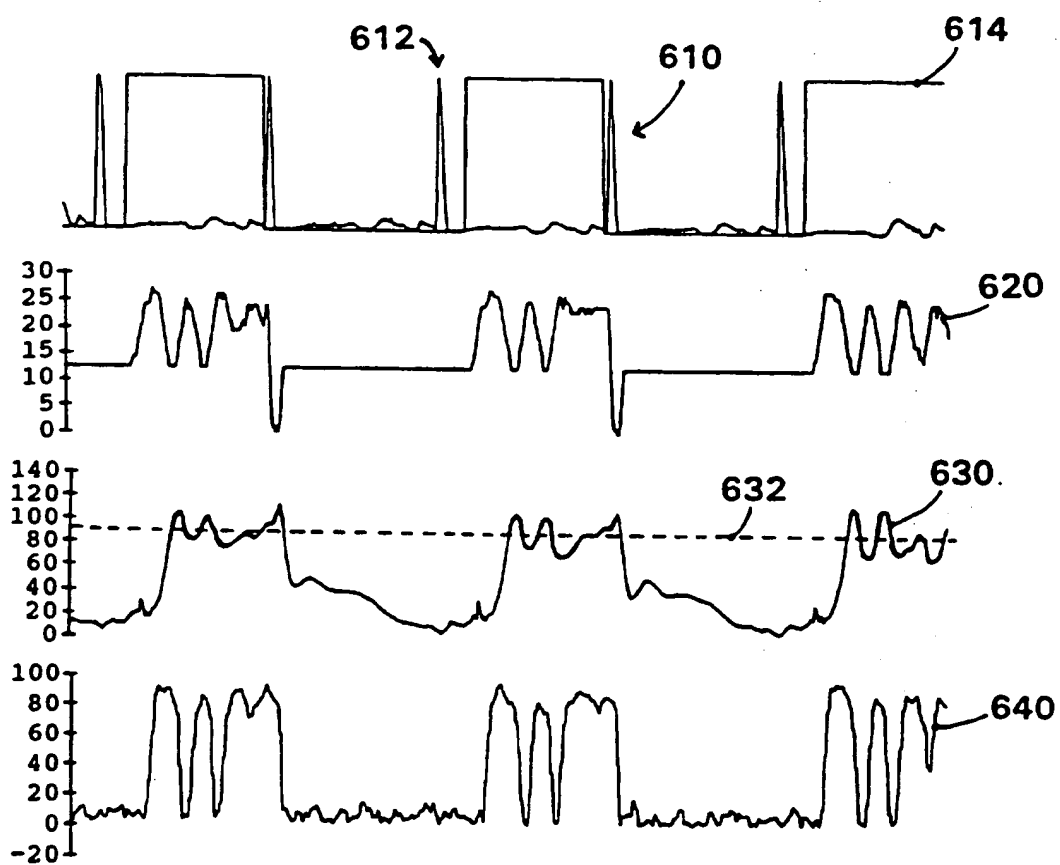


Fig. 6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/EP 96/01657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61M1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 364 799 (BGH MEDICAL PRODUCTS) 25 April 1990 see column 17, line 6 - line 32	15,17, 20,21
Y		16,18, 19, 22-24,26
Y	--- CARDIOVACULAR RESEARCH, no. 24, 1990, pages 456-464, XP000577523 P. BOEKSTEGERS: "selective ECG synchronised suction and retroinfusion of coronary veins: first results studies in acute myocardial ischaemia in dogs" cited in the application see page 456, column 2, line 36 - page 457, column 1, line 9 see figure 1 ---	16,18,26
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 1996

Date of mailing of the international search report

02. 08. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Vereecke, A



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/EP 96/01657

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO,A,95 23620 (QUEST MEDICAL INC) 8 September 1995 see page 8, line 28 - page 9, line 9 see page 25, line 27 - page 26, line 19 see page 29, line 22 - page 31, line 5 see figures 1,8 ---	15
Y	US,A,5 024 668 (J PETERS) 18 June 1991 see column 3, line 29 - line 55 see column 9, line 19 - line 36 see column 17, line 3 - line 39 see column 27, line 20 - line 44 ---	19,22
Y	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING, vol. 11, no. 3, July 1964, pages 94-102, XP002009452 H SHIRER: "a servo-controlled, whole body, blood perfusion system as a pressure/flow clamp" see page 95, column 2, line 13 - page 96, column 1, line 15 see figures 1B,2 see page 98, column 1, line 1 - line 12 ---	23,24
A	EP,A,0 357 338 (SHILEY INC.) 7 March 1990 see column 11, line 36 - line 52 -----	15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/01657

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**PCT RULE 39.1 (iv)**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/EP 96/01657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-364799	25-04-90	US-A- 5069662	03-12-91
		AT-T- 121952	15-05-95
		CA-A- 1333872	10-01-95
		DE-D- 68922456	08-06-95
		DE-T- 68922456	25-01-96
		ES-T- 2075022	01-10-95
		JP-A- 2193676	31-07-90
		US-A- 5411479	02-05-95
-----	-----	-----	-----
WO-A-9523620	08-09-95	NONE	
-----	-----	-----	-----
US-A-5024668	18-06-91	NONE	
-----	-----	-----	-----
EP-A-357338	07-03-90	US-A- 5011469	30-04-91
		AU-B- 4169693	16-09-93
		AU-B- 4315789	23-03-90
		CA-A- 1325754	04-01-94
		DE-U- 8990089	22-08-91
		EP-A- 0431071	12-06-91
		JP-B- 7114808	13-12-95
		JP-T- 4501220	05-03-92
		WO-A- 9001972	08-03-90
-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01657

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61M1/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 364 799 (BGH MEDICAL PRODUCTS) 25. April 1990 siehe Spalte 17, Zeile 6 - Zeile 32	15,17, 20,21
Y		16,18, 19, 22-24,26
Y	--- CARDIOVACULAR RESEARCH, Nr. 24, 1990, Seiten 456-464, XP000577523 P.BOEKSTEGERS: "selective ECG synchronised suction and retroinfusion of coronary veins: first results studies in acute myocardial ischaemia in dogs" in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 456, Spalte 2, Zeile 36 - Seite 457, Spalte 1, Zeile 9 siehe Abbildung 1 ---	16,18,26
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juli 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02. 08. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vereecke, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01657

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO,A,95 23620 (QUEST MEDICAL INC) 8.September 1995 siehe Seite 8, Zeile 28 - Seite 9, Zeile 9 siehe Seite 25, Zeile 27 - Seite 26, Zeile 19 siehe Seite 29, Zeile 22 - Seite 31, Zeile 5 siehe Abbildungen 1,8 ---	15
Y	US,A,5 024 668 (J PETERS) 18.Juni 1991 siehe Spalte 3, Zeile 29 - Zeile 55 siehe Spalte 9, Zeile 19 - Zeile 36 siehe Spalte 17, Zeile 3 - Zeile 39 siehe Spalte 27, Zeile 20 - Zeile 44 ---	19,22
Y	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING, Bd. 11, Nr. 3, Juli 1964, Seiten 94-102, XP002009452 H SHIRER: "a servo-controlled,whole body,blood perfusion system as a pressure/flow clamp" siehe Seite 95, Spalte 2, Zeile 13 - Seite 96, Spalte 1, Zeile 15 siehe Abbildungen 1B,2 siehe Seite 98, Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 12 ---	23,24
A	EP,A,0 357 338 (SHILEY INC.) 7.März 1990 siehe Spalte 11, Zeile 36 - Zeile 52 -----	15

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-14  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
PCT Regel 39.1 (1v)
2. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01657

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-364799	25-04-90	US-A- 5069662	03-12-91
		AT-T- 121952	15-05-95
		CA-A- 1333872	10-01-95
		DE-D- 68922456	08-06-95
		DE-T- 68922456	25-01-96
		ES-T- 2075022	01-10-95
		JP-A- 2193676	31-07-90
		US-A- 5411479	02-05-95
-----			
WO-A-9523620	08-09-95	KEINE	
-----			
US-A-5024668	18-06-91	KEINE	
-----			
EP-A-357338	07-03-90	US-A- 5011469	30-04-91
		AU-B- 4169693	16-09-93
		AU-B- 4315789	23-03-90
		CA-A- 1325754	04-01-94
		DE-U- 8990089	22-08-91
		EP-A- 0431071	12-06-91
		JP-B- 7114808	13-12-95
		JP-T- 4501220	05-03-92
WO-A- 9001972	08-03-90		
-----			

